



## 헬리코박터 파일로리와 면역 질환

박재용

중앙대학교 의과대학 내과학교실

### *Helicobacter pylori* and Immune-mediated Disorders

Jae Yong Park

Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Recently, many studies have reported the potential association of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) with various extragastric diseases. *H. pylori*, a major component of the gastric microbiota, is in symbiosis with humans. It is, therefore, assumed to potentially influence immune homeostasis in humans to some extent. There are several reports highlighting the possible association of *H. pylori* with allergic diseases. However, these were mainly based on cross-sectional or epidemiological studies. With a greater emphasis on the effects of human microbiota on host immunity and disease development, studies have attempted to explain the association between *H. pylori* infection and allergic diseases. Nevertheless, no concrete evidence for a causal relationship has been clearly demonstrated yet. The association of *H. pylori* infection with autoimmune disorders has also been reported in the literature. It has been hypothesized that environmental triggers act on genetically vulnerable hosts, leading to autoimmune disorders. The role of *H. pylori* infection as one of the triggers in autoimmune diseases has been explored previously. However, the results were conflicting and indistinct with respect to most autoimmune diseases. Similar findings were also detected in skin disorders where *H. pylori* infection was deemed to be a causative factor. The role of *H. pylori* in majority of the immune-mediated disorders or skin disorders remains controversial. In this review, the association of *H. pylori* with various immune-mediated disorders and skin disorders is discussed. The epidemiological, serological, and experimental evidences relevant to the aforementioned association are also addressed. (Korean J *Helicobacter* Up Gastrointest Res 2020;20:29-37)

**Key Words:** Allergy and immunology; Autoimmune diseases; *Helicobacter pylori*; Skin diseases

## 서론

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*)는 위염, 소화성 궤양, 위암, 위 점막관련림프조직 림프종 등 다양한 상부위장관 질환의 원 인인자로서 알려져 있으며, 전 세계 인구의 절반 이상에서 감염 되어 있다.<sup>1</sup> 비교적 인과관계가 잘 알려진 위장관 질환 외에도 다양한 위장관 외 질환들과의 연관 가능성에 대하여 최근 들어 많은 연구가 이루어지고 있는데, 1994년에 최초로 위장관 외 질환과의 연관성이 Mendall 등<sup>2</sup>에 의하여 제시된 뒤로 본격적 으로 해당 주제에 대한 연구 결과들이 발표되고 있다. 이러한 위장관 외 질환들에는 신경계, 심혈관계, 혈액 관련 질환들뿐만 아니라 면역 질환, 피부 질환에 이르기까지 상당히 다양한 질환 들이 포함되어 있다. 현재까지 알려진 *H. pylori*의 유일한 숙주

는 인류이며, 유전체를 이용한 계통지리학적 분석 연구를 통하 여 *H. pylori*가 최소 58,000년 전부터 동아프리카 대륙의 인류 와 함께 대륙을 이동하고 진화하였다는 사실이 밝혀졌다.<sup>3</sup> *H. pylori*는 인체에 한 번 감염되면 대개 없어지지 않고 평생 감염 된 상태를 지속하는데, 일부에서만 임상적 질환을 유발하고, 나 머지 대부분의 감염된 숙주들에서는 평생 무증상 상태를 유지 하는 것으로 알려져 있다. 이렇게 인류 역사와 밀접한 연관을 맺고 있는 *H. pylori*는 위장관 내의 미생물총의 주요 구성 요 소로서, 인체의 면역 항상성 유지에 어떠한 형태로든 기여하거 나 영향을 미치고 있을 잠재적 가능성이 있을 것으로 여겨지고 있다. 현재까지 다양한 알레르기 질환들 및 100가지 이상의 자 가면역 연관 질환들에서 *H. pylori*와의 관련성 여부에 대한 연 구 결과들이 보고된 바 있으나 아직까지는 주로 단면 조사, 역 학적 연구에 집중되어 있는 상황이다.<sup>4</sup> 이에 본고에서는 현재까 지 보고된 근거를 중심으로 다양한 위장관 외 질환들 중 면역 관련 질환 및 피부 질환들과 *H. pylori* 감염과의 연관성에 대하 여 논의해보고자 한다.

Received: October 29, 2019 Revised: December 3, 2019 Accepted: December 16, 2019

Corresponding author: Jae Yong Park

Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, 84 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 06974, Korea

Tel: +82-2-6299-3161, Fax: +82-2-6299-2064, E-mail: jay0park@caumc.or.kr

Copyright © 2020 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## 본 론

### 1. 천식, 아토피 및 알레르기 질환

최근 미국 및 서구 유럽 지역을 중심으로 급격한 산업화 과정에서 특히 젊은 연령층의 *H. pylori* 감염률이 크게 감소하였다. 이러한 현상을 설명하는 원인으로는 생활 환경 및 위생 상태의 개선, 가족 내 감염의 감소 등이 제시되고 있으며, 특히 항생제 사용의 증가 및 *H. pylori* 재균 치료 또한 영향을 미쳤을 것으로 추정하고 있다.<sup>1</sup> 이와 대조적으로 천식 및 알레르기 질환의 유병률은 전 세계적으로 증가하고 있는 상황이다. 주로 단면 역학 조사 연구들을 중심으로 한 다수의 문헌 보고 및 최근의 메타분석 연구들에서 *H. pylori* 감염률과 천식, 알레르기 질환의 유병률 사이에 역의 상관관계가 있음을 제시하고 있다.<sup>5-9</sup>

미국의 National Health and Nutrition Examination Survey III 자료를 이용하여 1988~1994년에 걸쳐 7,663명의 성인을 대상으로 분석한 결과에 따르면, cytotoxin-associated gene A (CagA) 양성 *H. pylori* 균주에 의한 감염과 천식, 알레르기의 유병률 사이에 유의한 역의 상관관계가 나타남을 보고하였다. 천식과 *H. pylori* 사이의 이러한 경향성은 나이가 많은 군에 비하여 비교적 젊은 연령군에서 더 두드러지게 나타났다. 발병 시점에 주목해보면, 특히 15세 이하에서 일찍 발병한 천식과 유의한 역의 상관관계를 보이는 것이 확인되었다(OR, 0.63; 95% CI, 0.43~0.93). 이 연구에서는 천식 외에도 알레르기 비염, 알레르겐에 대한 감각 여부 등에 있어서도 CagA 양성 *H. pylori* 감염과의 역의 상관관계가 유사한 양상으로 나타남을 보고하였다.<sup>5</sup> 특히, 이후에 National Health and Nutrition Examination Survey IV 자료를 이용하여 1999~2000년에 걸쳐 7,412명의 성인 및 소아를 포함하여 분석한 연구에서도 이러한 경향이 확인되었는데, *H. pylori* 항체 양성률이 특히 5세 이전의 빠른 천식 발병(OR, 0.58; 95% CI, 0.38~0.88)이나 13세 이하의 연령군에서 천식의 유병 상태(OR, 0.41; 95% CI, 0.24~0.69)와도 유의한 역의 상관관계를 보였으며, 이 외에 *H. pylori* 감염이 알레르기 비염, 피부염, 습진, 발진 병력 등 알레르기의 발생과도 역의 상관관계가 있음이 확인되었다.<sup>6</sup> 최근 일본에서 약 7,000명의 18세 이하 소아 및 청소년을 대상으로 한 연구에서도 요소호기감사 양성을 보인 군에서 음성군에 비하여 천식의 유병률이 낮은 것이 확인된 바 있다(OR, 0.82; 95% CI, 0.69~0.98).<sup>10</sup> 출생 코호트를 이용하여 소아들을 6년 이상 추적한 최근 종단 연구의 결과에서도 어렸을 때 *H. pylori*에 감염된 경우 아토피 및 알레르기 이환율이 유의하게 낮은 것으로 확인되었으며, 특히 CagA 양성 *H. pylori* 감염군에서 CagA 음

성 *H. pylori* 감염군에 비하여 이러한 경향이 더 강하게 나타났음을 보여주었다.<sup>11</sup> 우리나라에서도 검진 결과를 이용하여 수행된 다기관 역학 연구에서 40세 미만 인구에서 *H. pylori* 감염군의 천식 유병률이 감염이 없는 군에 비하여 유의하게 낮은 것이 확인되었다(OR, 0.50; 95% CI, 0.28~0.90).<sup>12</sup>

한편, 이와 상반되게 *H. pylori* 감염과 천식 사이의 연관성이 유의하지 않다는 결과를 제시한 연구들도 일부 존재한다.<sup>13-16</sup> 하지만 2000년대 초에 발표된 해당 연구들은 대체로 포함된 환자 수가 적었거나 천식 여부를 자가 보고형 증상 설문지로 평가하였다는 점 등에서 연구 디자인의 한계를 내포하고 있다. 또한, 최근 대만에서는 건강보험공단 자료를 이용하여 진행된 코호트 연구 결과를 발표하였는데, 이 연구에서는 20세 이상의 성인에서도 *H. pylori* 감염이 천식의 발생과 연관이 있음을 보고하였다(adjusted hazard ratio [HR], 1.38; 95% CI, 1.09~1.75).<sup>17</sup> 그러나 이 연구에서는 *H. pylori* 감염 여부 확인 수단이 나와 있지 않고, 항생제 치료 여부 및 이에 의한 영향 가능성을 고려하지 않았다는 한계가 있다.

*H. pylori* 감염과 천식 사이의 연관성에 대한 기존의 환자 대조군 연구들 및 단면 조사 연구들을 대상으로 하여 시행된 비교적 최근의 3개의 메타분석 결과들을 정리해보면, *H. pylori* 감염은 대체로 천식과 약한 역의 상관관계를 보여주었다.<sup>7-9</sup> 특히 이른 시기에 알레르기 증상의 발현을 보이는 소아나 젊은 환자들에서 이러한 경향이 뚜렷하지만, CagA 양성 *H. pylori* 균주에 감염된 환자들에서 주로 확인되었고 상대적으로 성인에서는 이러한 연관성이 잘 확인되지 않는다. 이와 같이 주로 역학 연구들에서 제시한 내용들을 통해서는 *H. pylori* 감염과 천식 사이의 연관성을 추론할 수는 있으나 인과관계를 알 수는 없다는 점에서 한계가 있다.

한편, 최근까지 진행된 여러 연구 결과를 바탕으로 *H. pylori* 감염이 천식에 보호 효과를 나타내는 기전에 대하여 몇 가지 가설이 제시되고 있다. 기본적으로 천식은 여러 세포와 다양한 매체들이 관여하는 기도의 만성 염증성 알레르기 질환으로서, 가역성 기도 폐쇄, 기관지 과민성을 특징으로 한다. 천식의 발생과 증상 발현은 유전인자, 비만, 성별 등 숙주인자와 함께 다양한 항원 및 감염, 미생물총, 흡연, 대기오염, 식품 등의 다양한 환경인자에 의하여 영향을 받는 것으로 알려져 있다.<sup>18</sup> 여러 종류의 호흡기 바이러스 감염이 소아 천식 발병의 위험인자로 지목되고 있는데, 위생 가설(hygiene hypothesis)에 따르면 어린 시절에 여러 감염원에 노출된 소아에서는 면역 체계가 잘 발달하게 되어 천식 등과 같은 알레르기 질환 발병의 위험성이 줄어들게 된다고 설명하고 있다.<sup>19</sup> 실제로 A형 간염, 톡소플라즈마, 단순 헤르페스 바이러스 1형 등의 감염력이 천식이나 건초열 및 알레르기 감각의 유발을 줄인다고 알려져 있으며, 또

다른 연구에 의하면 상기 감염증 외에도 *H. pylori* 역시 아토피나 알레르기성 비염 및 천식 등의 유발을 감소시킨다고 하였다.<sup>13,20</sup> 이러한 위생 가설은 1989년 제안된 후로 학계에 널리 알려졌으나 애초에 이를 뒷받침하였던 역학적 증거들의 신뢰성에 대한 의문과 함께 명확한 기전을 제시하지 못하여 동시에 많은 비판을 받기도 하였다. 현재는 위생이 감염 질환 전파의 억제에 매우 중요하며, 동시에 이와 균형을 이루어 적절한 환경 자극 또한 아주 어린 시절에 건강한 세균총의 조성을 유도하여 면역 체계 형성에 중요한 역할을 한다는 의견이 널리 받아들여지고 있다.<sup>21</sup> 최근에는 인체 미생물총이 인체의 면역과 질병 발생에 미치는 영향에 대한 많은 연구들이 발표되고 있는데, 정상 미생물총의 변화가 알레르기 질환 및 천식 발병 및 예방에 영향을 미친다는 주장이 있다. 예를 들어 자연분만보다 제왕절개를 통하여 태어난 아이의 경우 향후 천식에 이환될 가능성이 높아지는 것이나, 농장이 있는 시골에서 소아 천식의 유병률이 더 낮은 현상 등이 이를 뒷받침한다.<sup>22,23</sup> 인체의 미생물총은 숙주인자 외에도 다양한 환경 요인에 의하여 영향을 받게 되며, 면역 체계에 있어 중요한 역할을 담당한다.

천식에서는 다양한 염증 세포와 염증 매개체들이 복잡하게 관여하면서 기도의 구조적 변화가 일어나는 것이 주요 발병 기전이다.<sup>18</sup> 공기 중의 항원이 항원 전달 세포인 수지상 세포에 전달되면, 림프 내의 Th0 세포가 Th2 세포로 분화되어 사이토카인을 분비하게 된다. Th1, Th2 세포에서 분비되는 각종 사이토카인들은 면역 조절 고리를 형성하여 서로 상대 세포를 억제하는 작용을 한다. 즉, Th1/Th2 사이의 균형이 면역학적 항상성 유지에 중요한데, 천식의 기도 염증에서는 Th2 세포의 작용이 상대적으로 우세하다.<sup>24</sup> Th2 세포의 활성 증가는 정상적으로 Th2 세포를 억제하는 조절(regulatory) T세포의 감소와 일부 연관이 있는 것으로 보이며, 결과적으로 interleukin (IL)-4, IL-5, IL-9, IL-13 등 Th2 사이토카인을 분비하게 된다. 이를 통하여 비만 세포, 호산구 등 각종 세포들을 자극하여 염증 매개 물질들의 분비를 유도하고 B 림프구의 IgE 생성을 증가시켜 기관지 과민성과 기도 폐쇄를 일으켜 천식 증상을 발현시킨다고 알려져 있으며, 기도를 구성하는 세포들 또한 염증 매개체를 생성하며 다양한 기전을 통하여 염증의 유지에 기여한다. 이러한 작용이 특정 항원에 의한 기도 과민성의 발생에 중요하다는 것이 알려져 있다.<sup>18,25</sup>

*H. pylori*가 이러한 과정에서 영향을 미치는 기전으로는, *H. pylori* 감염이 Th1 면역 반응을 촉진시켜 Th2 면역 반응을 억제함으로써 천식 등의 알레르기 질환에 대한 보호 효과를 나타낼 가능성이 설득력이 있다. *H. pylori* 감염에 의하여 천식에 대한 보호 효과가 나타나는 기전을 확인하기 위하여 실험 연구들이 다수 진행되었는데, 한 연구에서는 신생아 쥐에서 *H. py-*

*lori* 균을 감염시켰을 때 기도 과민성, 폐와 기관지의 염증 세포 침윤이 유의하게 감소하는 것이 나타났고, 제균 치료에 의하여 이 효과가 상쇄됨을 보여주었다.<sup>26</sup> 또한, *H. pylori*가 직접 위점막의 수지상 세포에 작용하여 알레르기 반응을 유발하는 T세포의 활성을 억제한다는 사실이 확인되었다.<sup>27</sup> *H. pylori* 감염에 의한 Th1 점막 면역 반응의 활성화에는 *H. pylori* neutrophil-activating protein (*H. pylori*-NAP)이 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌는데, ovalbumin을 이용하여 천식이 유발된 쥐 모델에서 *H. pylori*-NAP 투여에 의하여 폐포 내 호산구 침착과 혈청 IgE가 감소함을 확인하였으며, 이러한 효과는 *H. pylori*-NAP를 점막을 통하여 투여하였을 때에도 동일하게 나타났다.<sup>28</sup> 이후 *H. pylori*-NAP에 대하여 많은 연구가 이루어지면서 *H. pylori*가 천식에 대한 보호 효과를 나타내는 데 있어 *H. pylori*-NAP이 핵심적인 물질일 가능성이 높을 것으로 기대되고 있다. 최근의 동물실험들에서는 *H. pylori*-NAP의 경구 투여에 의하여 조절 T세포의 기능이 항진되고 Th2 염증 반응이 억제되었음을 확인하였고, *H. pylori* 추출물 투약 후 집먼지 진드기에 대한 알레르기 염증 반응이 감소하였다고 보고하였다.<sup>29,30</sup> 또한 실험용 쥐에서 임신 중 또는 출산 후 수유 중인 모체에 *H. pylori* 추출물이나 vacuolating cytotoxin A (VacA) 독소를 노출시켰을 때, 놀랍게도 그 직계 자손뿐 아니라 2대째의 자손에 이르기까지 알레르기성 기도 염증 반응에 대한 보호 효과가 지속되는 것이 확인되었으며, 이는 조절 T세포의 활성 증가에 따른 것임을 보여주었다.<sup>31</sup>

현재까지 *H. pylori*와 천식 및 알레르기 질환과의 역학적 연관성, 보호 효과 및 그 기전에 대한 연구 결과들을 살펴보았다. 이러한 결과들의 해석에서 유의해야 할 점으로는 일부 통계적 유의성을 띄지 않는 결과를 보인 연구들에서는 피험자 수가 충분하지 않았다는 점, *H. pylori* 감염 여부 확인이나 천식의 진단 등 주요 방법론적 측면에서의 한계점을 들 수 있다. 대부분의 역학 연구에서 혈청 항 *H. pylori* 항체를 이용하여 *H. pylori* 감염 여부를 진단하였는데, 이는 현성 감염과 과거 감염 여부를 감별하는데 한계가 있고 위음성 등의 검사 정확도 문제가 있을 수 있으므로 결과 해석에 주의가 필요하겠다. 역학 연구에서 나타난 흥미로운 사실 중의 하나는 *H. pylori* 감염과 천식 유병률과의 역의 상관관계가 주로 소아 천식에서 나타난다는 점이다. 소아에서는 천식의 병인과 진행 과정이 성인과 다소 차이가 있을 것으로 보고 있는데, 소아 천식의 경우 아토피 피부염, 알레르기 비염, 결막염 등의 알레르기성 질환의 병력을 함께 보이는 경우가 흔하고, 알레르겐에 노출 후 비만 세포-IgE 매개 반응에 이어 T 림프구와 호산구에 의한 염증 반응이 일어나는 것이 주된 문제이다. 반면, 성인 천식의 경우 일반적인 알레르겐 이외에도 직업성 자극 물질, 흡연, 대기오염 등 다양한

원인이 발병에 관여하며, 소아 천식이 성인까지 지속되는 경우나 소아 천식이 호전되었다가 재악화되는 경우 등 그 구성이 다양하다고 볼 수 있다.<sup>24</sup> 따라서 성인 천식에서 *H. pylori* 감염이 전체 병인에서 차지하는 비중은 소아에 비하여 더 낮을 것으로 생각된다.

최근 역학 연구에 국한하지 않고 *H. pylori* 감염이 천식을 비롯한 알레르기 질환에서 보호 효과를 보여줄 수 있는지에 대한 연구들이 이루어지고 있는 점은 주목할 만하다. 특히 동물 모델에서 *H. pylori* 감염이 기도 과민성 발현의 억제 가능성을 보여준 것은 고무적이다. 국내에서도 현재 특히 젊은 연령대를 중심으로 *H. pylori* 감염률이 크게 감소하는 경향을 보이며 알레르기 질환의 유병률이 높아지는 추세를 보이고 있어, 이에 대한 관심과 연구가 필요하다고 하겠다. 향후 이러한 면역 관용 및 보호 효과에 대한 뚜렷한 근거들이 더 축적되고, 기전에 대한 더 깊이 있는 이해가 가능하게 된다면 천식 및 알레르기 질환의 예방 및 치료를 위한 새로운 접근 방법에 대하여 귀중한 이론적인 근거를 마련할 수 있을 것으로 기대한다.

## 2. 자가면역 질환

*H. pylori* 감염이 다양한 자가면역 질환의 발생에 영향을 미치는지에 대한 연구들은 주로 역학적 관련성에 의한 추론이 대부분이며, 일부 동물 모델 및 *in vitro* 실험 등을 통하여 간접적 근거를 제시하고 있다. *H. pylori* 감염이 자가 관용 기작(self-tolerance)을 상실하게 만들어 자가면역을 유발시킬 수 있다는 주장을 뒷받침하는 기전으로는 분자 구조의 유사성(molecular mimicry), 면역 세포의 다중클론성 활성화(polyclonal activation), 초항원(superantigen) 생성, 항원 결정 인자의 확산(epitope spread), 방관자 면역 세포의 활성화(bystander activation) 등의 가능성이 거론되고 있다.<sup>32</sup> 이와 대조적으로 *H. pylori*가 자가면역에 대한 보호 효과를 나타낸다는 주장도 존재하는데, 이는 주로 해당 질환들과 *H. pylori* 감염과의 역의 상관관계에 대한 소수의 자료들에 근거하고 있다.<sup>33</sup>

### 1) 자가면역 갑상선 질환

그레이브스 병이나 하시모토 갑상선염 등의 자가면역 갑상선 질환에서 *H. pylori* 감염과의 연관성에 대한 연구들이 이루어져 왔다. 일부 연구에서는 자가면역 갑상선 질환 환자에서 *H. pylori* 감염률이 더 높음을 보여주었고, 갑상선 자가항체 농도와 *H. pylori* 감염과의 관계를 보고하기도 하였다.<sup>34-36</sup> 자가면역 갑상선 질환으로 처음 진단받은 환자들을 대상으로 *H. pylori* 감염 여부를 확인한 한 연구에서는 그레이브스 병의 경우 대조군과 비교하였을 때 83.7%의 환자에서 *H. pylori* 양성이었으며(OR, 6.3; 95% CI, 2.7~14.3), 특히 이 중 89.2%가 CagA

양성 균주로 확인되었다(OR, 5.3; 95% CI, 1.9~14.7).<sup>34</sup> 하시모토 갑상선염과 *H. pylori* 감염과의 연관성에 대해서는 서로 다른 결과들을 보고한 연구들이 존재한다.<sup>34,37-39</sup> 최근의 메타분석 연구에서는 *H. pylori* 감염이 자가면역 갑상선 질환의 위험도를 높인다고 보고하였는데(OR, 2.25; 95% CI, 1.72~2.93), CagA 양성 *H. pylori* 균주에 의한 감염 역시 유의한 연관성을 보였고(OR, 1.99; 95% CI, 1.07~3.70), *H. pylori* 감염 시 그레이브스 병뿐만 아니라(OR, 2.78; 95% CI, 1.68~4.61) 하시모토 갑상선염의 위험도 또한 증가함을 제시하였다(OR, 2.16; 95% CI, 1.44~3.23).<sup>35</sup>

이러한 연관성의 원인으로 다양한 가설들이 제시되고 있는데, 그중 한 가지는 바로 *H. pylori* 균주 항원과 갑상선 항원에 대한 항체의 교차 반응 가능성이다. CagA 단백질은 thyroid peroxidase와 그 구조에서 일부 유사성을 띠고 있는데, 이로 인하여 자가면역 반응을 유발할 수 있다는 것이다.<sup>32</sup> 특히, 속주 측면에서는 *H. pylori*에 의하여 유발된 자가 면역 반응과 관련하여 특정한 human leukocyte antigen (HLA) 대립 유전자를 가진 사람들에서는 그레이브스 병의 발병 및 악화 가능성이 증가할 수 있다는 보고도 있다.<sup>40,41</sup> 특히, 재균 치료를 받은 환자군에서 받지 않은 환자군과는 대조적으로 갑상선 자가항체의 역가가 유의하게 감소한 결과가 보고된 바 있으며, 또 다른 연구에서는 갑상선 기능 저하증 환자에서 *H. pylori* 감염이 있을 경우 갑상선 호르몬 보충 요법에 대한 저항성을 보이며, 재균 치료 후 치료에 대한 반응이 유의하게 증가함을 보여주었다.<sup>42,43</sup>

### 2) 전신 경화증(systemic sclerosis)

전신 경화증은 섬유화, 내피세포 기능 이상의 혈관병증을 특징으로 하는 복합적인 결합조직 질환으로 여러 장기를 침범하고 다양한 임상상을 보이며, 그 병인이 명확히 알려져 있지 않은 질환이다. 병인으로는 전신 경화증의 발병 가능성이 높은 유전적 배경을 가지는 개체에서 특정 병원체에 의한 감염 또는 환경 독소에 노출되면서, 자가면역 반응이 유도되어 해당 질환의 발병이 촉발될 것이라는 의견이 설득력을 얻고 있다.<sup>44</sup> 이러한 감염성 병원체들 중 가장 많이 연구된 것 중 하나가 바로 *H. pylori*인데, 최근 *H. pylori* 감염과 전신 경화증과의 연관성에 대한 8개의 관찰 연구들을 대상으로 하여 시행된 메타분석 결과에 따르면, 대조군에 비하여 전신 경화증 환자들에서 *H. pylori* 감염의 유병률이 높은 것이 확인되었다(OR, 2.10; 95% CI, 1.57~2.82).<sup>45</sup> 한 연구에서는 대조군에 비하여 전신 경화증 환자군에서 CagA 양성 균주가 유의하게 많았음을 보여주었고(90% vs. 37%,  $P < 0.05$ ),<sup>46</sup> 전신 경화증 환자 중 *H. pylori* 양성군의 증상 점수와 중증도가 *H. pylori* 음성군에 비하여 뚜렷하게 높음을 보고한 연구도 있다.<sup>47</sup> 레이노드 현상(Raynaud's phenomenon)과 *H. pylori* 감염과의 관련성에 대한 소수의 연

구 결과들은 서로 일치되지 않는 결과를 보여주는 하나 제균 치료 후 증상 호전에 대한 보고들이 존재한다.<sup>48</sup> *H. pylori* 양성 레이노드 증후군 환자들을 대상으로 한 연구에서는 제균 치료에 성공한 75명의 환자들에서 레이노드 증상의 강도 및 빈도가 호전되었음을 보고하였고, 또 다른 연구에서는 제균 치료를 시행한 89%의 환자들에서 증상의 소실 또는 호전을 확인하였으며, 특히 제균에 실패한 환자들에서는 증상 호전이 없었음이 확인되었다.<sup>49,50</sup>

*H. pylori* 감염에 의한 전신 경화증의 유도를 설명하기 위한 기전으로서, *H. pylori*와 분자 구조 유사성, 혈관 내피세포 손상, 초항원 그리고 마이크로키메리즘 등 다양한 가설이 제시된 바 있으나 이러한 주장을 뒷받침하기 위해서는 추가적인 연구가 필요하다.<sup>48</sup> 비록 현재까지 일부 연구에서 *H. pylori*와 전신 경화증과의 연관성을 시사하는 결과들을 보여주었으나 자료가 많지 않으며, 아직 서로 간의 직접적인 관련성에 대한 근거 및 그 메커니즘에 대한 연구는 부족한 상황이다.

### 3) 길랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome)

길랑-바레 증후군은 사지의 진행성 마비를 주 증상으로 하는 급성 자가면역 신경염으로, 염증으로 인하여 신경세포의 축삭을 둘러싼 수초가 벗겨지면서 발생하는 질환이다. 하지 원위부부터 근위부로 증상이 진행되는 양상을 보이며, 아직 그 원인은 뚜렷하게 밝혀져 있지 않다.<sup>51</sup> 이 질환은 대개 감염에 의하여 촉발되는 것으로 알려져 있는데, 새로 진단받은 환자의 2/3 가량에서 4주 이내에 선행하는 상기도 감염이나 위장관염의 병력을 확인할 수 있으며, 세균성 위장관염의 가장 흔한 원인 균주인 *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*)와 이 질환과의 연관성이 보고된 바 있다.<sup>52</sup> 발병 기전은 선행되는 감염이 발생한 뒤, 외부 항원을 인식하는 항체가 말초신경을 인식하는 자가항체로 작용하는 것으로 생각되고 있다. *C. jejuni*의 바깥막을 구성하는 성분 중 하나인 지질다당체(lipopolysaccharides)와 인체의 신경막을 구성하는 중요한 요소인 강글리오사이드는 그 분자 형태에 있어 유사성을 띠고 있다.<sup>53,54</sup> 이 때문에 감염에 의하여 유발된 항체가 강글리오사이드에 대한 자가항체로 작용하여 일부 유형의 길랑-바레 증후군을 일으키는 것으로 알려져 있다.<sup>51</sup> *H. pylori*에서도 *C. jejuni* 혈청형의 1/3에서 확인되는 지질다당체의 고분자량 구조체 서열을 공유하는 것으로 알려져 있는데, 이로 인하여 *C. jejuni*의 경우와 유사하게 길랑-바레 증후군을 유발할 수 있을 것이라는 가설이 존재한다.<sup>55,56</sup>

*H. pylori* 감염과 길랑-바레 증후군에 관한 역학 연구들을 살펴보면, 13명의 길랑-바레 증후군 환자군과 20명의 대조군을 비교한 연구에서 환자군의 *H. pylori* 감염률이 유의하게 높음이 확인되었다(92% vs. 50%,  $P=0.02$ ). 또한, 혈청 항 *H. pylori* 항체 농도가 높을수록 더 진행된 임상상을 보이며, 말초신경

의 근위부를 침범하는 경향이 있었다.<sup>56</sup> 또 다른 연구에서는 길랑-바레 증후군 환자들 중 절반에 가까운 수의 뇌척수액에서 *H. pylori*의 독성인자 중 VacA에 대한 특정 IgG 항체가 검출되었다. 과거에 VacA와  $Na^+/K^+$  ATPase의 A subunit의 염기 서열 유사성이 보고된 바 있는데, 이에 근거하여 VacA에 대한 항체가 슈반세포의 이온 채널에 결합하여 신경세포의 탈수초화를 유발할 가능성이 제시된 바 있다.<sup>57</sup> 하지만 이 연구들의 한계는 환자군의 수가 적었다는 것으로, *H. pylori* 감염과의 뚜렷한 인과관계를 제시하는 데에는 한계가 있기에 차후 더 많은 연구가 필요하겠다.

### 4) 기타 면역 질환

상기 기술한 질환들 외에도 쇼그렌 증후군, 전신 홍반성 루푸스, 류마티스 관절염, 다발 근육염, 피부근염 등을 포함하여 다양한 자가면역 관련 질환들에서 *H. pylori* 감염과의 연관성에 대한 연구들이 이루어져 왔다.<sup>4,32,58</sup> 하지만 현재까지의 자료를 종합하여 보았을 때, *H. pylori* 감염과의 연관성이 뚜렷하지 않거나 가능성이 있어도 주로 소규모 연구에 국한되거나 그 결과가 서로 상충되는 경우가 많아 대체로 근거가 미약하고 뚜렷한 결론을 내리기에는 무리가 있다.

## 3. 피부 질환

### 1) 주사(rosacea)

주사는 *H. pylori*와의 연관 가능성에 대하여 가장 많이 연구된 피부 질환 중 하나이다. 주사는 다양한 임상 증상을 보이는 비교적 흔한 만성 피부 질환으로서, 주로 코 주변부와 같이 돌출한 부위와 뺨, 턱, 이마 등 얼굴의 중앙 부위에 주로 발생하는 지속적인 홍반과 구진, 고름물집, 반복적인 홍조 및 모세혈관 확장을 특징으로 한다. 주사의 원인은 명확히 밝혀져 있지 않으나 발생 기전으로 여러 가지 인자가 제시되고 있다.<sup>59</sup> 최근에는 *H. pylori* 감염과의 잠재적 연관 가능성을 시사하는 보고들도 있으며, 제균 치료 후 피부 병변이 호전되었다는 연구 결과들도 발표되었다.<sup>60-62</sup>

1990년대부터 *H. pylori* 감염과 주사의 역학적 관련성에 대한 산발적인 보고들이 이어지고 있다. 최근의 한 전향적 환자 대조군 연구에서는 주사 환자군에서 대조군에 비하여 *H. pylori* 감염률이 유의하게 높았으며(48.9% vs. 26.7%,  $P=0.003$ ), 제균 치료에 성공한 환자의 대부분에서 피부 병변의 관해가 확인되어 대조군과 유의한 차이를 보였다(96.9% vs. 37.5%,  $P<0.0001$ ).<sup>60</sup> 이외에도 주사의 임상적 분류에 따라 제균 치료에 대한 반응이 다름을 보고한 연구에서는 구진농포성 주사 환자군에서 홍반-혈관확장성 주사 환자군에 비하여 치료 효과가 더 좋았음을 보여주었다.<sup>63</sup> 이외에도 안구의 침범을 보이는 주

사 환자들이 안증상이 없는 주사 환자들에 비하여 제균 치료에 반응이 좋았다는 보고도 있다.<sup>61</sup> 하지만 이와 대조적으로 둘 사이의 뚜렷한 연관성이 없다는 결과를 보고한 연구들도 역시 존재한다.<sup>59,64-66</sup> 주사와 *H. pylori* 감염과의 연관성에 대한 최근의 메타분석 결과, 이 둘 사이에 유의하지는 않으나 약한 상관관계가 확인되었는데, *H. pylori* 감염 확인에 요소호기검사를 사용한 연구들만으로 국한하였을 때에는 주사 환자군에서 대조군에 비하여 *H. pylori* 감염률이 의미 있게 높은 것이 확인되었다(OR, 3.12; 95% CI, 1.92~5.0;  $P < 0.0001$ ). 하지만 제균 치료가 주사 증상의 호전에 미치는 영향은 통계적으로 유의한 결과를 보이지는 못하였다.<sup>62</sup>

현재까지의 연구 및 증거들을 종합하여 보았을 때, *H. pylori* 감염과의 연관성을 제시하는 역학 연구나 제균 치료 후 호전을 보인 환자 대조군 연구 결과들이 있으며, 약한 상관관계가 있을 가능성이 있으나 이와 상반된 연구 결과들도 존재한다. 또한, 비교적 소규모, 관찰 연구들이 대부분이고, 복잡한 발병 기전을 가지고 있는 주사에서 *H. pylori* 감염과의 연관성에 대한 뚜렷한 병인론적 근거는 미약한 상태로, 현재까지의 근거를 바탕으로 주사에서 일률적으로 제균 치료를 1차 치료법으로 권고하기에는 무리가 있으며 향후 추가 연구가 필요하겠다.

## 2) 만성 특발성 두드러기

만성 두드러기는 가려움을 동반한 융기된 홍반성 피부 병변이 6주 이상 지속되는 상태로, 대부분 특발성으로 원인이 밝혀지지 않는 경우가 흔하고 자주 재발하며 오랫동안 지속되는 특징을 가지고 있다. 만성 특발성 두드러기의 병리 기전은 명확히 밝혀져 있지 않으나 비만세포와 호염구, 히스타민, 화학적 매개 물질들이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.<sup>67</sup> 유발인자를 찾기 어려운 경우가 많지만 추정되는 유발인자로는 약물, 감염인자, 스트레스, 식품 항원 등이 꼽히며, 일부에서 다양한 염증성 또는 감염성 질환과 연관되어 발생하기도 하는 것으로 알려져 있는데, *H. pylori* 감염과의 연관성에 대해서도 연구가 이루어져 왔다.<sup>68-71</sup>

일부 연구자들은 만성 두드러기 환자군에서 *H. pylori* 감염의 유병률이 대조군보다 높았음을 보고하였으며, 단순한 유병률의 비교 외에 만성 두드러기 치료에 있어서의 *H. pylori* 제균 치료의 효과에 대한 연구들도 다수 진행되어 왔다.<sup>68,69</sup> 2010년 초까지 발표된 만성 두드러기에서의 *H. pylori* 제균 치료의 효과에 대한 총 19개의 문헌들을 종합하여 분석한 연구에서는 *H. pylori* 제균 치료가 만성 두드러기의 증상 호전을 유도한다는 주장은 근거가 미약할 뿐만 아니라 논란의 여지가 있다고 결론지었다.<sup>70</sup> 다만, 이후에 이탈리아에서 이루어진 전향적 중재 연구에서 *H. pylori* 양성인 만성 두드러기 환자에서 제균 치료 후 피부 병변의 유의한 호전을 보였음을 보고하였고, 일본에서 65명

의 만성 특발성 두드러기 환자를 대상으로 이루어진 연구에서는 혈청 *H. pylori* 항체 농도가 높았던 환자에서 항히스타민제 단독 치료에 완전 관해를 보인 환자가 없었으나 제균 치료 후 무려 56%의 환자에서 완전 관해를 보여 유의하게 높은 효과를 보여주었다( $P = 0.0002$ ).<sup>71,72</sup>

현재까지 만성 특발성 두드러기 환자에서 일률적인 *H. pylori* 감염 여부를 확인 및 제균 치료를 권장하지는 않으며, 치료에 따른 득실과 환자 개개인의 특성 및 선호도를 고려하여 개별적으로 접근할 필요가 있다. 앞으로도 이에 대한 추가적인 연구 결과들의 축적 및 메커니즘에 대한 연구 등이 필요할 것으로 보인다.

## 3) 건선

건선은 악화와 호전이 반복되는 비전염성 만성 피부 질환으로, 전 세계적으로 약 1~3%의 유병률을 보인다. 현재까지 그 발병 원인이 명확히 밝혀지지 않았으나 자가면역 기전에 의한 만성 염증이 주된 병태생리로 알려져 있으며, *H. pylori* 감염과의 연관 가능성에 대한 몇몇 연구 결과들이 보고되었다. 최근 발표된 메타분석 연구들의 결과에 따르면, 건선 환자군에서 대조군에 비하여 *H. pylori* 유병률이 높음을 보여주었고, 특히 중등도 이상의 건선 환자에서의 *H. pylori* 감염률이 유의하게 높음을 보고하였다(OR, 2.27; 95% CI, 1.42~3.63).<sup>73,74</sup> 하지만 중증도를 따지지 않고 비교할 경우 OR 값이 높지 않았고, 또한 메타분석에 포함된 각 연구들의 대상 환자군, *H. pylori* 감염 진단법 및 연구 디자인 등에 차이가 있어 이질성이 존재하여 그 해석에 주의가 필요하다. 그 외에 소수의 증례 보고와 일부 환자 대조군 연구에서 산발적으로 *H. pylori* 제균 치료 후 건선 증상의 호전을 보고한 바 있다.<sup>75-77</sup> 이러한 내용들을 종합하여 보았을 때, 아직까지는 *H. pylori* 감염과 건선 사이의 관련성에 대하여 뚜렷한 결론을 내리기에 근거가 부족한 상태이다.

## 4) 기타 피부 질환

상기 기술한 질환들 외에도 헤노흐-셴라인 자반증, 원형 탈모증, 자가면역성 수포성 질환 등 *H. pylori* 감염과의 연관성에 대하여 연구가 이루어진 피부 질환들이 존재한다.<sup>32,58</sup> 중국의 소아들을 대상으로 하여 헤노흐-셴라인 자반증과 *H. pylori* 감염과의 연관성 및 치료 반응을 살펴본 한 메타분석 연구에서 10개의 기존 연구들을 대상으로 분석한 결과, 환자군에서 대조군에 비하여 높은 *H. pylori* 감염 유병률을 보여주었다(OR, 3.80; 95% CI, 2.54~5.68). 뿐만 아니라, *H. pylori* 제균 치료가 해당 질환의 재발을 유의하게 줄이는 효과도 확인할 수 있었지만(RR, 0.38; 95% CI, 0.25~0.58) 연구의 이질성이 있는 것으로 확인되었으며, 중국 인구만을 대상으로 하였기에 해석에 주의를 요한다.<sup>78</sup> 그 외에도 기타 다양한 피부 질환들에서 *H. pylori*와의 관련성에 대한 연구들이 보고된 바 있으나 대체

로 연구에 포함된 규모가 작거나 증례 보고 중심이고, 연구 디자인의 한계가 있으며, 서로 엇갈리는 결과를 보고한 경우가 많아 아직까지 *H. pylori* 감염과의 연관성이나 제균 치료 효과에 대한 근거가 부족한 상태이다.


## 결론

많은 위장관 외 질환과 *H. pylori* 감염과의 연관성에 대한 연구 결과들이 제시되고 있으며, 면역 관련 질환이나 피부 질환에 있어서도 이러한 보고들이 있다. 천식을 비롯한 알레르기 질환, 자가면역 질환에서는 인체 미생물총에 의한 면역 반응의 조절에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으며, 특히 천식 등의 일부 질환에서 *H. pylori* 감염과의 연관성 및 그 기전과 관련된 주요 물질(*H. pylori*-NAP 등)에 대한 연구가 이루어지고 있다. 피부 질환에서는 주사와 *H. pylori*와의 연관성이 가장 많이 연구된 상태로, *H. pylori* 감염과의 연관성 및 제균 치료의 효과에 대한 연구 결과들이 있다. 그러나 많은 증거들이 여전히 단순 역학 연구 등에 기반하고 있으며, 잠재적인 교란 요인들이 충분히 배제되거나 분석되지 않았고, 서로 상반된 결과들이 존재하여 뚜렷한 인과관계를 도출해내기에는 한계가 있다. 이러한 제한들로 인하여 상술한 면역 관련 질환 및 피부 질환들에서 *H. pylori*와의 연관성에 대한 명확한 결론을 내리기는 어려운 상태이며, 제균 치료의 효과나 필요성을 강력하게 주장하기에는 아직 무리가 있다. 이러한 질환들과 *H. pylori* 감염 간의 연관성 및 치료 효과를 확인하기 위하여 차후 대규모 자료를 이용한 연구 또는 무작위 대조군 연구 등과 함께 *H. pylori*와의 연관성을 나타내는 기전을 확인하기 위한 동물실험을 포함하여 잘 설계된 연구들이 필요하겠다.

## CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## ORCID

Jae Yong Park  <https://orcid.org/0000-0001-6114-8920>

## REFERENCES

- Kim BJ, Kim JG. Epidemiology and pathophysiology of *Helicobacter pylori* infections in Korea. Korean J Med 2015;89:133-141.
- Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. Br Heart J 1994;71:437-439.
- Linz B, Balloux F, Moodley Y, et al. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. Nature 2007;445:915-918.
- Testerman TL, Morris J. Beyond the stomach: an updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment. World J Gastroenterol 2014;20:12781-12808.
- Chen Y, Blaser MJ. Inverse associations of *Helicobacter pylori* with asthma and allergy. Arch Intern Med 2007;167:821-827.
- Chen Y, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* colonization is inversely associated with childhood asthma. J Infect Dis 2008;198:553-560.
- Chen C, Xun P, Tsinovoi C, He K. Accumulated evidence on *Helicobacter pylori* infection and the risk of asthma: a meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol 2017;119:137-145.e2.
- Zhou X, Wu J, Zhang G. Association between *Helicobacter pylori* and asthma: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2013;25:460-468.
- Wang Q, Yu C, Sun Y. The association between asthma and *Helicobacter pylori*: a meta-analysis. Helicobacter 2013;18:41-53.
- Zevit N, Balicer RD, Cohen HA, Karsh D, Niv Y, Shamir R. Inverse association between *Helicobacter pylori* and pediatric asthma in a high-prevalence population. Helicobacter 2012;17:30-35.
- Taye B, Enquesselassie F, Tsegaye A, et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and atopy in young Ethiopian children: a longitudinal study. Clin Exp Allergy 2017;47:1299-1308.
- Lim JH, Kim N, Lim SH, et al. Inverse relationship between *Helicobacter pylori* infection and asthma among adults younger than 40 years: a cross-sectional study. Medicine (Baltimore) 2016;95:e2609.
- Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, et al. Exposure to food-borne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. BMJ 2000;320:412-417.
- Tsang KW, Lam WK, Chan KN, et al. *Helicobacter pylori* seroprevalence in asthma. Respir Med 2000;94:756-759.
- Jarvis D, Luczynska C, Chinn S, Burney P. The association of hepatitis A and *Helicobacter pylori* with sensitization to common allergens, asthma and hay fever in a population of young British adults. Allergy 2004;59:1063-1067.
- Jun ZJ, Lei Y, Shimizu Y, Dobashi K, Mori M. *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with mild asthma. Tohoku J Exp Med 2005;207:287-291.
- Wang YC, Lin TY, Shang ST, et al. *Helicobacter pylori* infection increases the risk of adult-onset asthma: a nationwide cohort study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017;36:1587-1594.
- Lee SY, In KH. Immunopathogenesis of asthma. Tuberc Respir Dis 2006;60:379-390.
- Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. BMJ 1989;299:1259-1260.
- Matricardi PM, Rosmini F, Panetta V, Ferrigno L, Bonini S. Hay fever and asthma in relation to markers of infection in the United States. J Allergy Clin Immunol 2002;110:381-387.

21. Bloomfield SF, Rook GA, Scott EA, Shanahan F, Stanwell-Smith R, Turner P. Time to abandon the hygiene hypothesis: new perspectives on allergic disease, the human microbiome, infectious disease prevention and the role of targeted hygiene. *Perspect Public Health* 2016;136:213-224.
22. Roduit C, Scholtens S, de Jongste JC, et al. Asthma at 8 years of age in children born by caesarean section. *Thorax* 2009;64:107-113.
23. Adler A, Tager I, Quintero DR. Decreased prevalence of asthma among farm-reared children compared with those who are rural but not farm-reared. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:67-73.
24. Shin CM. Extra-intestinal manifestation of *Helicobacter pylori* infection: allergic diseases including asthma, atopy and idiopathic urticaria. *Korean J Med* 2013;84:774-780.
25. Taube C, Müller A. The role of *Helicobacter pylori* infection in the development of allergic asthma. *Expert Rev Respir Med* 2012;6:441-449.
26. Arnold IC, Dehzad N, Reuter S, et al. *Helicobacter pylori* infection prevents allergic asthma in mouse models through the induction of regulatory T cells. *J Clin Invest* 2011;121:3088-3093.
27. Oertli M, Sundquist M, Hitzler I, et al. DC-derived IL-18 drives Treg differentiation, murine *Helicobacter pylori*-specific immune tolerance, and asthma protection. *J Clin Invest* 2012;122:1082-1096.
28. Codolo G, Mazzi P, Amedei A, et al. The neutrophil-activating protein of *Helicobacter pylori* down-modulates Th2 inflammation in ovalbumin-induced allergic asthma. *Cell Microbiol* 2008;10:2355-2363.
29. Mai J, Liang B, Xiong Z, et al. Oral administration of recombinant *Bacillus subtilis* spores expressing *Helicobacter pylori* neutrophil-activating protein suppresses peanut allergy via up-regulation of Tregs. *Clin Exp Allergy* 2019;49:1605-1614.
30. van Wijck Y, John-Schuster G, van Schadewijk A, et al. Extract of *Helicobacter pylori* ameliorates parameters of airway inflammation and goblet cell hyperplasia following repeated allergen exposure. *Int Arch Allergy Immunol* 2019;180:1-9.
31. Kyburz A, Fallegger A, Zhang X, et al. Transmaternal *Helicobacter pylori* exposure reduces allergic airway inflammation in offspring through regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1496-1512.e11.
32. Smyk DS, Koutsoumpas AL, Mytilinaiou MG, Rigopoulou EI, Sakkas LI, Bogdanos DP. *Helicobacter pylori* and autoimmune disease: cause or bystander. *World J Gastroenterol* 2014;20:613-629.
33. Hasni SA. Role of *Helicobacter pylori* infection in autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:429-434.
34. Bassi V, Marino G, Iengo A, Fattoruso O, Santinelli C. Autoimmune thyroid diseases and *Helicobacter pylori*: the correlation is present only in Graves's disease. *World J Gastroenterol* 2012;18:1093-1097.
35. Hou Y, Sun W, Zhang C, et al. Meta-analysis of the correlation between *Helicobacter pylori* infection and autoimmune thyroid diseases. *Oncotarget* 2017;8:115691-115700.
36. Choi YM, Kim TY, Kim EY, et al. Association between thyroid autoimmunity and *Helicobacter pylori* infection. *Korean J Intern Med* 2017;32:309-313.
37. Shmueli H, Shimon I, Gitter LA. *Helicobacter pylori* infection in women with Hashimoto thyroiditis: a case-control study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4074.
38. Aghili R, Jafarzadeh F, Ghorbani R, Khamseh ME, Salami MA, Malek M. The association of *Helicobacter pylori* infection with Hashimoto's thyroiditis. *Acta Med Iran* 2013;51:293-296.
39. de Luis DA, Varela C, de La Calle H, et al. *Helicobacter pylori* infection is markedly increased in patients with autoimmune atrophic thyroiditis. *J Clin Gastroenterol* 1998;26:259-263.
40. Larizza D, Calcaterra V, Martinetti M, et al. *Helicobacter pylori* infection and autoimmune thyroid disease in young patients: the disadvantage of carrying the human leukocyte antigen-DRB1\*0301 allele. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:176-179.
41. Wang Y, Zhu S, Xu Y, Wang X, Zhu Y. Interaction between gene A-positive *Helicobacter pylori* and human leukocyte antigen II alleles increase the risk of Graves disease in Chinese Han population: an association study. *Gene* 2013;531:84-89.
42. Bertalot G, Montresor G, Tampieri M, et al. Decrease in thyroid autoantibodies after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:650-652.
43. Bugdaci MS, Zuhur SS, Sokmen M, Toksoy B, Bayraktar B, Altuntas Y. The role of *Helicobacter pylori* in patients with hypothyroidism in whom could not be achieved normal thyrotropin levels despite treatment with high doses of thyroxine. *Helicobacter* 2011;16:124-130.
44. Pattanaik D, Brown M, Postlethwaite BC, Postlethwaite AE. Pathogenesis of systemic sclerosis. *Front Immunol* 2015;6:272.
45. Yong WC, Upala S, Sanguankeo A. *Helicobacter pylori* infection in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36 Suppl 113:168-174.
46. Danese S, Zoli A, Cremonini F, Gasbarrini A. High prevalence of *Helicobacter pylori* type I virulent strains in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000;27:1568-1569.
47. Radić M, Kaliterna DM, Bonacin D, et al. Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for disease severity in systemic sclerosis? *Rheumatol Int* 2013;33:2943-2948.
48. Radić M, Kaliterna DM, Radić J. *Helicobacter pylori* infection and systemic sclerosis-is there a link? *Joint Bone Spine* 2011;78:337-340.
49. Csiki Z, Gál I, Sebesi J, Szegedi G. Raynaud syndrome and eradication of *Helicobacter pylori*. *Orv Hetil* 2000;141:2827-2829.
50. Gasbarrini A, Massari I, Serricchio M, et al. *Helicobacter pylori* eradication ameliorates primary Raynaud's phenomenon. *Dig Dis Sci* 1998;43:1641-1645.
51. Yoon BA, Bae JS, Kim JK. Recent concepts of Guillain-Barré syndrome. *J Korean Neurol Assoc* 2019;37:8-19.
52. Rees JH, Soudain SE, Gregson NA, Hughes RA. *Campylobacter jejuni* infection and Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:1374-1379.
53. Yuki N, Taki T, Inagaki F, et al. A bacterium lipopolysaccharide that elicits Guillain-Barré syndrome has a GM1 ganglioside-like



- structure. *J Exp Med* 1993;178:1771-1775.
54. Koga M, Gilbert M, Li J, et al. Antecedent infections in Fisher syndrome: a common pathogenesis of molecular mimicry. *Neurology* 2005;64:1605-1611.
  55. Moran AP, Prendergast MM. Molecular mimicry in *Campylobacter jejuni* and *Helicobacter pylori* lipopolysaccharides: contribution of gastrointestinal infections to autoimmunity. *J Autoimmun* 2001;16:241-256.
  56. Kountouras J, Deretzi G, Zavos C, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol* 2005;12:139-143.
  57. Chiba S, Sugiyama T, Yonekura K, et al. An antibody to Vaca of *Helicobacter pylori* in cerebrospinal fluid from patients with Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:76-78.
  58. Gravina AG, Zagari RM, De Musis C, Romano L, Loguercio C, Romano M. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: a review. *World J Gastroenterol* 2018;24:3204-3221.
  59. Herr H, You CH. Relationship between *Helicobacter pylori* and rosacea: it may be a myth. *J Korean Med Sci* 2000;15:551-554.
  60. Gravina A, Federico A, Ruocco E, et al. *Helicobacter pylori* infection but not small intestinal bacterial overgrowth may play a pathogenic role in rosacea. *United European Gastroenterol J* 2015;3:17-24.
  61. Daković Z, Vesić S, Vuković J, et al. Ocular rosacea and treatment of symptomatic *Helicobacter pylori* infection: a case series. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2007;16:83-86.
  62. Jørgensen AR, Egeberg A, Gideonsson R, Weinstock LB, Thyssen EP, Thyssen JP. Rosacea is associated with *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:2010-2015.
  63. El-Khalawany M, Mahmoud A, Mosbeh AS, A B D Alsalam F, Ghonaim N, Abou-Bakr A. Role of *Helicobacter pylori* in common rosacea subtypes: a genotypic comparative study of Egyptian patients. *J Dermatol* 2012;39:989-995.
  64. Jones MP, Knable AL Jr, White MJ, Durning SJ. *Helicobacter pylori* in rosacea: lack of an association. *Arch Dermatol* 1998;134:511.
  65. Schneider MA, Skinner RB, Rosenberg EW, Noah IW, Smith L, Zwarum A. Serologic determination of *Helicobacter pylori* in rosacea patients and controls. *Clin Res* 1992;40:831A.
  66. Sharma VK, Lynn A, Kaminski M, Vasudeva R, Howden CW. A study of the prevalence of *Helicobacter pylori* infection and other markers of upper gastrointestinal tract disease in patients with rosacea. *Am J Gastroenterol* 1998;93:220-222.
  67. Choi JH, Ahn IS, Lee HB, Kim HO, Park CW, Lee CH. A study of an autologous serum skin test and *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic idiopathic urticaria. *Korean J Dermatol* 2009;47:798-802.
  68. Hizal M, Tüzün B, Wolf R, Tüzün Y. The relationship between *Helicobacter pylori* IgG antibody and autologous serum test in chronic urticaria. *Int J Dermatol* 2000;39:443-445.
  69. Galadari IH, Sheriff MO. The role of *Helicobacter pylori* in urticaria and atopic dermatitis. *Skinmed* 2006;5:172-176.
  70. Shakouri A, Compalati E, Lang DM, Khan DA. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in chronic urticaria: evidence-based analysis using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:362-369.
  71. Campanati A, Gesuita R, Giannoni M, et al. Role of small intestinal bacterial overgrowth and *Helicobacter pylori* infection in chronic spontaneous urticaria: a prospective analysis. *Acta Derm Venereol* 2013;93:161-164.
  72. Yoshimasu T, Furukawa F. Eradication therapy for urticaria with high titers of anti *H. pylori* IgG antibody. *Allergol Int* 2014;63:37-40.
  73. Yong WC, Upala S, Sanguankeo A. Association between psoriasis and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Indian J Dermatol* 2018;63:193-200.
  74. Yu M, Zhang R, Ni P, Chen S, Duan G. *Helicobacter pylori* infection and psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Medicina (Kaunas)* 2019;55:E645.
  75. Ali M, Whitehead M. Clearance of chronic psoriasis after eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:753-754.
  76. Martin Hübner A, Tenbaum SP. Complete remission of palmo-plantar psoriasis through *Helicobacter pylori* eradication: a case report. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:339-340.
  77. Onsun N, Arda Ulusal H, Su O, Beycan I, Biyik Ozkaya D, Senocak M. Impact of *Helicobacter pylori* infection on severity of psoriasis and response to treatment. *Eur J Dermatol* 2012;22:117-120.
  78. Xiong LJ, Tong Y, Wang ZL, Mao M. Is *Helicobacter pylori* infection associated with Henoch-Schonlein purpura in Chinese children? a meta-analysis. *World J Pediatr* 2012;8:301-308.